

COMMUNICATION

Addiction aux jeux d'argent : apport des neurosciences et de la neuroimagerie

MOTS-CLÉS : ADDICTION COMPORTEMENTALE. CERVEAU NEUROIMAGERIE. RÉCOMPENSE

Gambling addiction: insights from neuroscience and neuroimaging

KEY-WORDS (Index medicus): BEHAVIORAL ADDICTION. BRAIN. NEUROIMAGING. REWARD

Guillaume SESCOUSSE *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Bien que la plupart des individus considère les jeux d'argent comme une activité récréative, certains joueurs perdent le contrôle et tombent dans une spirale de jeu compulsif aux conséquences dramatiques. Les nombreuses similitudes avec l'addiction aux substances ont conduit la communauté psychiatrique à redéfinir le jeu pathologique comme une addiction comportementale. Un certain nombre d'hypothèses neurobiologiques issues de ce cadre théorique ont été testées ces dix dernières années, notamment à l'aide de la neuroimagerie. Comme dans le cas de l'addiction aux substances, un faisceau d'observations indique un rôle central de la dopamine dans le jeu pathologique. Cependant, le mécanisme sous-jacent semble différent et reste encore mal compris. Les études neuropsychologiques montrent des déficits en termes de prise de décision chez les joueurs pathologiques, ainsi qu'un manque d'inhibition et de flexibilité cognitive. Ces troubles des fonctions dites « exécutives » indiquent vraisemblablement un dysfonctionnement au niveau des lobes frontaux. Enfin, les études d'IRM fonctionnelle laissent apparaître une réactivité anormale des structures cérébrales du « système de récompenses », en particulier au niveau du striatum et du cortex préfrontal ventro-médian. Tandis que ces structures sont sur-activées par les indices environnementaux associés au jeu, elles sont sous-activées par les gains monétaires. Cependant, les études réalisées à ce jour restent encore trop peu nombreuses et trop hétérogènes pour construire un modèle neurobiologique cohérent du jeu pathologique. Une réplication des résultats et une diversification des approches de recherche seront nécessaires dans les années

* Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, Netherlands ; e-mail : g.sescousse@donders.ru.nl

*Tirés à part : Docteur Guillaume SESCOUSSE, même adresse
Article reçu le 20 septembre 2014, accepté le 20 octobre 2014*

à venir, afin d'aboutir à un tel modèle permettant d'informer efficacement les stratégies de traitement et de prévention.

SUMMARY

Although most people consider gambling as a recreational activity, some individuals lose control and enter into a spiral of compulsive gambling with dramatic consequences. The many similarities with substance addiction have led psychiatrists to redefine pathological gambling as a behavioural addiction. A number of neurobiological hypotheses originating from this framework have been tested in the past ten years, in particular using neuroimaging. Similarly to substance addiction, a number of observations indicate a central role for dopamine in pathological gambling. However, the underlying mechanism seems to be different and is still poorly understood. Neuropsychological studies have shown decision-making deficits in pathological gamblers, accompanied by a lack of inhibition and cognitive flexibility. This disruption of so-called " executive functions " is typical of frontal lobe dysfunction. Finally, functional MRI studies have revealed abnormal reactivity within the brain regions of the " reward system ", including the striatum and ventro-medial prefrontal cortex. These regions are over-activated by gambling cues, and under-activated by monetary gains. However, the scarcity and heterogeneity of brain imaging studies currently hinders the development of a coherent neurobiological model of pathological gambling. Further replications and diversification of approaches will be needed in the coming years in order to produce such a model that will have the ability to inform prevention and treatment strategies.

LE JEU PATHOLOGIQUE EN TANT QU'ADDICTION COMPORTEMENTALE

La pratique des jeux de hasard et d'argent ¹ consiste à miser une somme d'argent sur le résultat d'un évènement incertain, dans l'espoir d'obtenir une somme d'argent encore plus grande. Le jeu est répandu à travers de nombreuses cultures [51], et prend une place de plus en plus importante dans les activités de loisir. En France par exemple, les dépenses de jeu par habitant ont été multipliées par 4,5 entre 1982 et 2012. Ces dépenses atteignent aujourd'hui 10 % du budget de loisirs des Français, dont près d'un sur deux déclare avoir joué à un jeu d'argent au cours des 12 derniers mois ². Compte-tenu de la libéralisation récente de certains jeux en ligne, il y a fort à parier que cette tendance devrait encore s'amplifier dans les années à venir.

Alors que les jeux d'argent représentent une activité récréative chez la plupart des individus, certains joueurs perdent le contrôle et finissent par jouer de façon excessive, voire compulsive. Cette spirale conduit alors bien souvent à des conséquences dramatiques sur le plan financier, personnel et professionnel. Dans sa forme

¹ La langue française ne possède pas de mot désignant spécifiquement les jeux de hasard et d'argent, tel que le terme « gambling » en anglais. Pour simplifier, le simple vocable « jeu » sera fréquemment utilisé par la suite pour désigner les jeux de hasard et d'argent.

² Chiffres fournis par l'Observatoire des Jeux : www.economie.gouv.fr/observatoire-des-jeux

la plus sévère, le *jeu pathologique*, est reconnu comme une maladie psychiatrique dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* [1]. Le diagnostic de jeu pathologique obéit à des critères précis (Tableau 1), et sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % dans les pays occidentaux [65, 67]. Longtemps considéré comme un « trouble du contrôle des impulsions », le jeu pathologique a été récemment redéfini comme une addiction dans le DSM-5 (et rebaptisé « gambling disorder »), et constitue à ce titre la première « addiction comportementale » officiellement reconnue comme telle. Cette reclassification a été motivée par un faisceau d'indices qui suggèrent une étiologie commune avec l'addiction aux substances (i.e. drogues, alcool et nicotine). Tout d'abord, les critères de diagnostic se recourent en grande partie, puisqu'ils incluent dans les deux cas l'existence de symptômes de tolérance, de manque et de besoin irrésistible (« craving »), en plus du sentiment de perte de contrôle et des retentissements négatifs sur la vie personnelle. On constate également une comorbidité assez forte entre le jeu pathologique et l'addiction aux substances [29, 46], probablement liée à une vulnérabilité génétique partiellement commune [25, 57]. Enfin, certains traits de personnalité en lien avec la recherche de risque et l'impulsivité sont partagés par l'addiction au jeu et aux substances.

La reconceptualisation du jeu pathologique en tant qu'addiction a des implications importantes : elle offre tout d'abord la possibilité d'explorer des hypothèses neurobiologiques issues du champ de l'addiction aux substances, et ouvre également la perspective d'un modèle « d'addiction sans drogues », permettant d'étudier les mécanismes cérébraux de l'addiction sans les effets confondants liés à l'action biochimique des drogues.

BASES NEUROBIOLOGIQUES DU JEU PATHOLOGIQUE

Différentes approches ont été utilisées pour appréhender les bases neurobiologiques du jeu pathologique. D'un côté, les études neurochimiques et génétiques se sont intéressées aux neurotransmetteurs impliqués dans le jeu, tandis que les études de neuropsychologie et neuroimagerie se sont attachées à déceler de possibles dérèglements cognitifs et cérébraux. Dans cette deuxième catégorie d'études, quatre pistes de recherches ont été principalement privilégiées [59]. La première piste concerne **l'impulsivité**, qui se manifeste par une incapacité à envisager les conséquences à long terme d'un choix et à inhiber des réponses automatiques ou un désir immédiat lors d'une décision ou d'une action. L'impulsivité semble être un facteur de vulnérabilité à l'addiction en général, et pourrait expliquer l'entêtement des joueurs à miser de l'argent malgré les forts risques de pertes. La deuxième piste concerne les processus de **prise de décision et les fonctions exécutives**, qui recouvrent notamment la planification/sélection de l'action, la flexibilité cognitive et la mémoire de travail. Ces fonctions, qui dépendent largement de l'intégrité des lobes frontaux, sont typiquement sollicitées dans les jeux d'argent. Toute atteinte des lobes frontaux est donc susceptible de conduire à des dérèglements et à un comportement inadapté en

matière de jeu. Ces deux premières pistes de recherche ont été essentiellement abordées dans les études neuropsychologiques. La troisième piste concerne la **sensibilité aux gains et aux pertes**, en relation avec les mécanismes de conditionnement instrumental. En effet, les gains d'argent reçus de façon intermittente renforcent le comportement instrumental de jeu, alors que les pertes sont censées l'affaiblir. Par conséquent, une sensibilité exacerbée aux récompenses et une sensibilité diminuée aux punitions pourraient potentiellement expliquer le comportement compulsif des joueurs, en accord avec le sentiment d'euphorie qu'ils décrivent lorsqu'ils jouent [5]. Enfin, la dernière piste de recherche concerne la **réactivité aux indices environnementaux** liés au jeu. Dans l'addiction aux drogues, les indices perceptuels liés émotionnellement à la consommation de drogue (seringue, briquet, etc.) engendrent un fort désir de consommer de la drogue, ainsi que des biais attentionnels vers les stimuli prédictifs de drogue et un risque de rechute chez les individus sevrés [28, 69]. Par analogie, il se pourrait que les indices liés au jeu induisent des réactions similaires chez les joueurs pathologiques. Ces deux dernières pistes de recherche ont été davantage explorées dans les études de neuroimagerie.

TABLEAU 1. — Critères de diagnostic du jeu pathologique tels que définis dans le DSM-5. Le jeu pathologique est défini comme une pratique « persistente, récurrente et problématique du jeu », objectivée par la présence d'au moins quatre des critères ci-dessus pendant une période de 12 mois.

1. Préoccupation par le jeu (exemple : préoccupation par la remémoration d'expériences de jeu passées ou par la prévision de tentatives prochaines ou par les moyens de se procurer de l'argent pour jouer)
2. Besoin de jouer avec des sommes d'argent croissantes pour atteindre l'état d'excitation désiré
3. Efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu.
4. Agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu.
5. Joue pour échapper aux difficultés ou pour soulager une humeur dysphorique (exemple : des sentiments d'impuissance, de culpabilité, d'anxiété, de dépression)
6. Après avoir perdu de l'argent au jeu, retourne souvent jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes (pour « se refaire »)
7. Ment à sa famille, à son thérapeute ou à d'autres pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu
8. Met en danger ou perd une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu
9. Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu

Études neurochimiques et génétiques : le rôle de la dopamine

De nombreuses études sur l'addiction aux substances ont mis en avant le rôle central de la dopamine. Ce neuromodulateur, présent en abondance dans les structures sous-corticales telles que le striatum et impliqué dans les processus de récompense et de renforcement, est libéré de façon massive par la plupart des substances psychoactives [62]. Dans les années 2000, une influente série de travaux utilisant la Tomographie par Émission de Positons (TEP) a montré une diminution systémati-

que de la densité des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum de personnes dépendantes à la cocaïne, à l'héroïne, à la méthamphétamine ou à l'alcool [62]. Ce résultat a été interprété dans le cadre de la théorie hypodopaminergique de l'addiction ; selon cette théorie, une sous-stimulation du système dopaminergique diminuerait la sensibilité aux récompenses (d'où le nom de la théorie : « reward deficiency syndrome »), et engendrerait une consommation abusive de drogues afin de compenser ce déficit [15]. Cependant, les récentes études de TEP menées sur le jeu pathologique n'ont pas permis de valider cette hypothèse dans le cadre de l'addiction aux jeux d'argent. Ainsi, même si deux de ces études ont montré une corrélation inverse entre la sévérité des symptômes de jeu et la densité de récepteurs D2, aucune de ces études n'a pu montrer une diminution systématique par rapport à des sujets contrôles [7, 14, 34, 38]. À l'inverse, une récente étude a montré une libération accrue de dopamine chez les joueurs à la suite d'une stimulation pharmacologique [6].

De façon similaire, les rares études pharmacologiques menées jusqu'à présent ont apporté des résultats hétérogènes. Dans une première étude, Zack et Poulos se sont intéressés aux effets des amphétamines (agoniste dopaminergique) sur le comportement de joueurs pathologiques, en se basant sur l'observation que l'administration d'une petite dose d'amphétamines chez des toxicomanes semble jouer un rôle d'amorce motivationnelle. Leurs résultats ont confirmé cette prédiction, en montrant une augmentation du désir de jeu et de la vitesse de lecture de mots liés au jeu chez les joueurs [70]. Cependant, de façon inattendue, les mêmes effets ont été observés dans une deuxième étude où les joueurs recevaient cette fois de l'halopéridol, un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D2 [71]. Une explication possible de cette contradiction apparente réside dans l'hypothèse qu'une faible dose d'antagoniste dopaminergique pourrait agir sur les auto-récepteurs présynaptiques inhibiteurs, augmentant ainsi la transmission dopaminergique [11]. Bien que ces études confirment le rôle effectif de la dopamine dans le comportement de jeu, elles n'apportent malheureusement pas de réponse sur la direction de cet effet dans le jeu pathologique.

Parallèlement, plusieurs études se sont intéressées aux variations génétiques supposées affecter la fonction dopaminergique au niveau cérébral. Ces études se sont penchées entre autres sur le gène DRD2 codant pour les récepteurs D2, et en particulier sur le polymorphisme Taq1A qui influence la densité des récepteurs D2 au niveau cérébral et a été associé à addiction aux substances [42]. Une première étude a montré une association de ce polymorphisme avec le jeu pathologique, allant plutôt dans le sens d'une réduction de la concentration en récepteurs D2 et donc de l'hypothèse hypodopaminergique [16]. Ce résultat est cependant à considérer avec précaution, dans la mesure où il n'a pas été reproduit dans une étude plus récente [20], et où l'association du polymorphisme Taq1A avec le gène DRD2 et la régulation des récepteurs dopaminergiques D2 a été remise en question [39]. D'autres associations ont néanmoins été montrées entre le jeu pathologique et les gènes DRD4 [18, 43] et DRD1 [17, 20], confirmant l'implication vraisemblable de la dopamine dans le dérèglement du comportement de jeu.

Un dernier argument de poids vient étayer cette hypothèse. Il est issu d'observations cliniques répétées montrant l'apparition de comportements addictifs chez un certain nombre de patients parkinsoniens. Ces patients, atteints d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire et souffrant notamment de troubles liés à la motricité, sont typiquement soignés avec des traitements substitutifs tels que la levo-dopa ou des agonistes dopaminergiques. Or chez une fraction d'entre eux, ce traitement engendre des symptômes de jeu pathologique, mais aussi d'hypersexualité, d'achat compulsif ou de boulimie [24, 66]. Ainsi, l'incidence du jeu pathologique chez ces patients est de l'ordre de 8 %, en comparaison du chiffre de 1 à 2 % rencontré dans la population générale, et semble davantage lié aux traitements par agonistes dopaminergiques, qui possèdent une forte affinité pour les récepteurs D3 présents en grande quantité dans le striatum ventral [26]. Les facteurs de risque liés au développement de ces comportements addictifs incluent l'apparition précoce de la maladie, des antécédents d'alcoolisme, ainsi que des scores élevés sur les échelles d'impulsivité et de recherche de sensation [64]. Ces facteurs rejoignent ceux prédisposant à l'addiction aux drogues dans la population générale, et suggèrent donc une certaine vulnérabilité prémorbide chez ces patients. Bien que la nature de l'interaction entre la maladie de Parkinson et le mécanisme d'action des agonistes dopaminergiques reste encore à élucider, ces observations empiriques mettent en évidence le rôle de la dopamine dans le développement du jeu pathologique. L'une des hypothèses proposées suggère que le traitement par agonistes, destiné essentiellement à restaurer la fonction dopaminergique dans le striatum dorsal — spécialisé dans les fonctions motrices- pourrait provoquer une overdose de dopamine dans le striatum ventral — spécialisé dans les fonctions motivationnelles, et relativement épargné dans la maladie de Parkinson [21]. Ce mécanisme, qui pourrait expliquer le comportement compulsif de certains patients, irait donc dans le sens d'une vision hyperdopaminergique de l'addiction, à l'inverse de la théorie du « reward deficiency syndrome ».

Globalement, ces données confirment l'idée d'un dérèglement probable de la fonction dopaminergique dans le jeu pathologique, mais restent trop hétérogènes pour tirer des conclusions claires quant aux mécanismes précisément impliqués. Par ailleurs, il est à noter que d'autres neurotransmetteurs, tels que la sérotonine et la noradrénaline, semblent également jouer un rôle dans le développement du jeu pathologique [29, 47].

Études neuropsychologiques : le rôle des fonctions exécutives frontales

L'approche neuropsychologique consiste à évaluer l'intégrité d'un certain nombre de fonctions cognitives fondamentales à l'aide de tâches comportementales standardisées, afin de déceler de potentielles atteintes neurologiques. D'après une revue détaillée de la littérature réalisée par Goudriaan et *al.* [29], il n'existe pas de preuves tangibles en faveur de déficits dans les domaines du langage, de la perception, de la mémoire ou des fonctions intellectuelles dans le jeu pathologique. En revanche,

plusieurs études suggèrent une atteinte des fonctions exécutives frontales, comme le démontre l'altération des performances observée dans la « Wisconsin card sorting task », qui mesure la flexibilité cognitive des participants dans un contexte où ils doivent détecter des changements arbitraires de règles d'association, et dans le test de Stroop, qui évalue la capacité des participants à inhiber un réflexe de lecture lorsqu'on leur demande d'énoncer la couleur de mots écrits [10]. De façon plus subtile, les joueurs pathologiques semblent également présenter des problèmes de mémoire de travail, qui pourraient refléter un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorso-latéral [10, 59].

Les déficits des joueurs pathologiques en termes d'impulsivité et de prise de décision risquée sont plus évidents. Pour évaluer ces déficits, plusieurs études ont utilisé le paradigme classique de « l'Iowa Gambling Task » (IGT) [4]. Dans cette tâche, les participants peuvent effectuer librement des choix entre quatre tas de cartes associées à des gains ou à des pertes monétaires. Deux tas considérés comme « prudents » comportent des gains modérés et des pertes plus faibles encore, conduisant sur le long terme à un gain net d'argent. À l'inverse, deux tas « risqués » comportent des gains importants mais des pertes d'amplitude encore plus grande, conduisant sur le long terme à une perte d'argent. Les participants, qui découvrent ces contingences au fur et à mesure de leurs choix, développent généralement une préférence pour les deux tas « prudents » après une centaine de tirages. À l'inverse, les patients atteints de lésions dans le cortex préfrontal ventro-médian maintiennent typiquement une préférence pour les tas « risqués », et perdent ainsi de l'argent. Les études menées chez des joueurs pathologiques ont révélé des performances similaires à celles des patients cérébrolésés, soulignant un possible dérèglement des processus de décision au niveau du cortex préfrontal ventro-médian [9, 30, 35, 53]. Ce résultat, par ailleurs cohérent avec les déficits observés dans l'addiction aux substances [3], a été interprété selon les études comme un désir de « se refaire » suite à l'accumulation de pertes (« loss chasing »), une perturbation des marqueurs somatiques reflétant la saillance émotionnelle des gains et des pertes, ou un manque de flexibilité cognitive. Bien que la dernière explication paraisse privilégiée, car en accord avec les problèmes de flexibilité généralement observés chez les joueurs [59], ces différentes interprétations sont particulièrement difficiles à départager. En effet, l'IGT est une tâche complexe recrutant différents processus cognitifs liés au renforcement, à l'apprentissage, à la mémoire de travail et à la prise de décision, et leur séparation au niveau comportemental est délicate [12]. Par conséquent, bien que l'IGT illustre sans équivoque le comportement inadapté des joueurs pathologiques en contexte de prise de décision risquée, l'intérêt de cette tâche reste limité pour la compréhension des bases cognitives et neurobiologiques de ce dérèglement.

Parallèlement, d'autres tâches plus simples à base de jeu d'argent ont été utilisées, comme la « Game of Dice Task » et la « Cambridge Gambling Task ». Contrairement à l'IGT, ces tâches offrent aux participants la possibilité de choisir leurs mises et le niveau de risque en toute connaissance de cause, et sollicitent très peu les mécanismes d'apprentissage, de mémoire de travail et de flexibilité cognitive. Les

résultats observés sont similaires à ceux de l'IGT, et montrent une proportion élevée de choix risqués et désavantageux sur le long terme chez les joueurs, confirmant ainsi un déficit central lié à la prise de décision [8, 13]. La relation exacte entre ce déficit et les problèmes de fonctions exécutives reste cependant un sujet de débat : alors que certaines études ont mis en évidence une corrélation entre ces deux perturbations [8], d'autres ont rapporté une perturbation des processus de prise de décision en l'absence de problèmes de flexibilité cognitive ou de mémoire de travail [9, 13]. Enfin, d'autres tâches à base de choix intertemporels ou d'échantillonnage d'information ont mis en évidence une certaine impulsivité cognitive chez les joueurs pathologiques [13, 44], en accord avec les scores élevés obtenus sur les échelles psychométriques [45] et l'hypothèse selon laquelle l'impulsivité serait un facteur de vulnérabilité à l'addiction et au jeu pathologique en particulier [61].

Globalement, les études neuropsychologiques montrent des déficits évidents en termes de prise de décision risquée chez les joueurs, probablement liés à un dysfonctionnement au niveau du cortex préfrontal ventro-médian. Ces déficits s'accompagnent de troubles plus diffus des fonctions exécutives, qui s'expriment par un manque de flexibilité cognitive et d'inhibition, ainsi que par une forme d'impulsivité. L'interprétation de ces résultats est cependant limitée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, les critères de sélection des participants varient beaucoup d'une étude à l'autre, concernant à la fois le diagnostic de jeu pathologique et l'inclusion des comorbidités psychiatriques. Cette hétérogénéité limite la validité des comparaisons entre études et des conclusions générales que l'on peut en tirer. De plus, bien que la plupart des tâches utilisées présentent l'avantage d'être écologiques (i.e. proches de la réalité), elles sont corollairement peu spécifiques vis-à-vis des mécanismes cognitifs qu'elles recrutent, ce qui a également tendance à limiter l'interprétation des résultats. Notons enfin que les joueurs pathologiques sont connus pour entretenir un certain nombre de croyances irrationnelles et de distorsions cognitives qui façonnent leur comportement de jeu [11], mais que très peu d'études se sont intéressées à leur impact sur les déficits de prise de décision décrits plus hauts.

Études de neuroimagerie : le rôle du système de récompense

L'avènement de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) à la fin des années 1990 a permis un examen plus direct des mécanismes cérébraux associés au jeu pathologique. La plupart de ces études se sont penchées sur la problématique de la sensibilité aux gains et aux pertes, ainsi que sur la réactivité aux indices environnementaux. Les régions cérébrales recrutées par ces processus cognitifs — incluant notamment le striatum, l'amygdale, le cortex préfrontal ventro-médian et le cortex orbitofrontal — forment ce que l'on appelle le « système de récompense », dont le fonctionnement a été bien décrit chez le sujet sain.

Les premières études se sont intéressées à la sensibilité des joueurs pathologiques vis-à-vis des gains et pertes monétaires délivrés dans un contexte de jeu de hasard ou d'apprentissage. Le principal résultat de ces études montre une hypoactivation du

système de récompense en réponse aux gains monétaires chez les joueurs, notamment au niveau du striatum ventral et du cortex préfrontal [10, 23, 52] (Figure 1). Ce résultat a été interprété dans le cadre théorique du « reward deficiency syndrome » (cf section 2.1), qui considère l'addiction comme le résultat d'une hyposensibilité chronique à la récompense. Cependant, d'autres études plus récentes n'ont pas reproduit ce résultat, et ont trouvé au contraire des indices d'hypersensibilité à la récompense chez les joueurs pathologiques. En comparant directement gains et pertes dans un jeu de blackjack, Miedl et *al.* (2010) ont en effet montré une activité exacerbée au sein d'un circuit fronto-pariétal. Parallèlement, dans une expérience d'électroencéphalographie examinant les gains obtenus dans les essais risqués d'un jeu de blackjack, Hewig et *al.* (2010) ont mis en évidence une nette amplification de la réponse neuronale issue du cortex cingulaire antérieur chez les joueurs. Plusieurs études se sont également focalisées sur la période d'anticipation des gains monétaires, qui correspond à la phase d'attente et d'incertitude dans les jeux d'argent. Alors qu'une première étude a montré une réactivité diminuée du système de récompense chez les joueurs [2], une deuxième étude a montré au contraire une réactivité exacerbée dans le striatum dorsal lors de l'anticipation de larges gains monétaires [60]. L'origine de ces incohérences, qui rappellent celles observées dans le champ de l'addiction aux substances [33], fait actuellement l'objet d'un intense débat [37]. Récemment, une étude menée dans notre laboratoire a proposé l'idée que le processus pertinent à étudier n'était peut-être pas la sensibilité aux récompenses monétaires, mais la sensibilité aux récompenses *non*-monétaires : en effet, en cas d'hyposensibilité chronique aux récompenses non-monétaires (telles que la nourriture, le sexe...), la motivation pour les récompenses monétaires prendrait automatiquement le dessus et mènerait *in fine* à un comportement tourné quasi-exclusivement vers les jeux d'argent. Pour tester cette hypothèse nous avons comparé les réponses cérébrales à des stimuli prédisant des gains monétaires ou des images érotiques. Les résultats ont confirmé nos prédictions : alors que les sujets sains présentaient des réponses cérébrales similaires dans le striatum pour les deux types de récompenses, les joueurs présentaient une nette diminution de réactivité pour les images érotiques par rapport aux gains monétaires [55]. Cette différence de réactivité, qui s'est trouvée corrélée à la sévérité des symptômes de jeu, pourrait être un marqueur clé de l'addiction au jeu.

En lien avec la sensibilité aux gains et aux pertes, plusieurs études ont suggéré des dérèglements des mécanismes d'apprentissage et « d'erreur de prédiction ». Les erreurs de prédiction sont des signaux de surprise qui reflètent la différence entre la valeur ressentie et la valeur attendue des récompenses. Ces signaux sont émis par le mésencéphale et sont ensuite transmis au striatum. Ils jouent un rôle primordial dans l'apprentissage de la valeur attendue des récompenses : si la valeur attendue est moins importante que la valeur ressentie, l'erreur de prédiction est positive, et contribue à augmenter la valeur attendue dans le futur ; si la valeur attendue est plus importante que la valeur ressentie, l'erreur de prédiction est négative, et contribue à diminuer la valeur attendue dans le futur (Schultz, 2000). Voon et *al.* (2010) ont

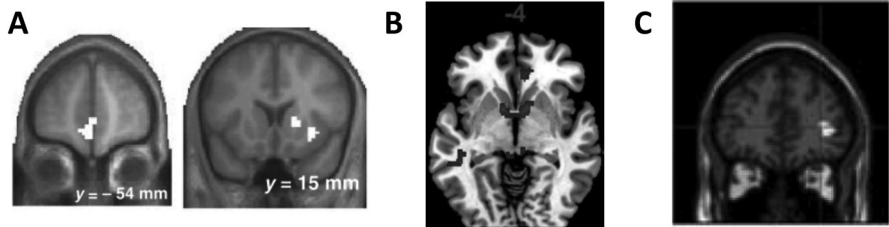


FIG. 1. — **Hypoactivation du système de récompense en réponse à des gains monétaires chez des joueurs pathologiques.** Cette hypoactivation a été observée au niveau du striatum ventral et du cortex préfrontal ventro-médian dans une étude de Reuter et al. (2005) (A) et une étude de Chase et Clark (2010) (B), ainsi que dans le cortex préfrontal ventro-latéral droit dans une étude de Ruiter et al (2009) (C).

étudié les mécanismes d'erreur de prédiction dans une tâche d'apprentissage par renforcement, chez des patients parkinsoniens ayant développé des comportements addictifs suite à leur traitement dopaminergique (cf. section 2.1). Les résultats ont montré un effet potentialisateur de la dopamine chez ces patients, matérialisé par une amplification du signal d'erreur de prédiction positive issu du striatum ventral. Un tel mécanisme pourrait expliquer une sensibilité biaisée en faveur des récompenses, et donc un comportement addictif. Dans le cadre des jeux d'argent, Chase et Clark (2010) se sont intéressés à l'effet « near-miss », qui fait référence au sentiment ressenti lorsque l'on perd et que l'on était très proche de gagner (comme lorsque le dernier rouleau d'une machine à sous s'arrête à seulement une position de la combinaison gagnante). Chez des individus normaux, les événements « near-miss » renforcent le comportement instrumental de jeu et activent le système de récompense (en particulier le striatum), reflétant possiblement le calcul d'une erreur de prédiction positive (Clark et al., 2009). Or chez les joueurs pathologiques, Chase et Clark (2010) ont observé une corrélation entre la réponse du mésencéphale aux événements « near-miss » et la sévérité des symptômes de jeu. Ce résultat suggère que la distorsion cognitive et neurophysiologique liée aux « near-miss » pourrait être un marqueur de l'addiction au jeu.

Sur le modèle de nombreuses études d'IRMf menées dans le champ de l'addiction aux substances, une poignée d'expériences a également étudié la réactivité des joueurs pathologiques aux indices environnementaux prédictifs du jeu. Dans une première étude, Potenza et al. [49] ont utilisé des vidéos d'acteurs faisant des descriptions émotionnelles de leur expérience de jeu au casino. Les résultats ont montré que le désir de jeu (« craving ») provoqué par ces vidéos était associé à une baisse d'activité dans le cortex préfrontal ventro-médian, le striatum et le thalamus des joueurs pathologiques par rapport aux participants sains. Ce résultat est surprenant, dans la mesure où la majorité des études sur l'addiction aux substances ont rapporté des hyperactivations dans ces mêmes régions [22, 27]. Il faut noter cependant que la complexité des vidéos utilisées, présentant des indices de jeu de façon

indirecte à travers la description d'un acteur, rend l'interprétation de ces résultats relativement délicate. À l'opposé de cette première étude, deux autres expériences ont trouvé des hyperactivations cérébrales chez des joueurs pathologiques visionnant des photos ou des vidéos illustrant des scènes de jeu dans des casinos [19, 31]. Dans les deux cas, les régions hyperactivées comprenaient le cortex préfrontal dorso-latéral, le gyrus parahippocampique et le cortex occipital, tandis que l'étude de Goudriaan *et al.* a également rapporté le cortex cingulaire postérieur et l'amygdale. Étant donnée le rôle attribué à ces régions dans les processus mnésiques, émotionnels et visuels, les auteurs ont interprété ces résultats comme un signe de la saillance exacerbée des indices de jeu chez les joueurs pathologiques. Enfin, deux études se sont intéressées à la phase d'évaluation du risque dans un jeu de blackjack [40, 50]. Les résultats ont mis en évidence une augmentation d'activité dans le striatum et le cortex orbitofrontal des joueurs pathologiques dans les essais à haut risque en comparaison des essais à faible risque. D'après les auteurs, ce résultat refléterait l'excitation importante ressentie par les joueurs dans les situations à risque, et donc le potentiel addictif élevé de ces situations. Globalement, les études de réactivité aux indices environnementaux sont relativement hétérogènes dans leurs méthodologies et leurs résultats, et ne permettent pas vraiment de tirer des conclusions générales.

Enfin, deux études se sont penchées sur les corrélats cérébraux de la prise de décision et le rôle des fonctions exécutives dans le jeu pathologique. Reprenant le paradigme de Stroop issu de la neuropsychologie (cf. section 2.2), Potenza *et al.* (2003a) ont montré une hypoactivation dans le cortex préfrontal ventro-médian des joueurs. Bien que ce résultat soit compatible avec une explication en termes de déficit d'inhibition, il reste difficile à interpréter dans la mesure où les joueurs ont obtenu des performances semblables aux participants sains dans cette expérience. De façon similaire, une autre étude a montré une hypoactivation du cortex préfrontal ventro-médian lors de la phase de décision d'une version modifiée de l'IGT (cf. section 2.2), mais encore une fois, l'interprétation est délicate en raison de l'absence de différence comportementale, et du diagnostic simultané d'addiction aux substances dans le groupe des joueurs pathologiques [58].

Les études de neuroimagerie sur le jeu pathologique restent encore trop peu nombreuses et hétérogènes pour envisager à ce jour la construction d'un modèle neurobiologique cohérent du jeu pathologique. Deux grandes tendances se dégagent néanmoins. Tout d'abord, de façon cohérente avec les études neuropsychologiques, les joueurs pathologiques semblent présenter une hypoactivation du cortex préfrontal ventro-médian, aussi bien en réponse à des gains monétaires que lors de la prise de décision. De plus, la présentation d'indices environnementaux liés au jeu semble engendrer des hyperactivations au niveau cérébral, reflétant probablement une forme d'hyper-réactivité aux stimuli conditionnés par le jeu. Ce phénomène pourrait être exacerbé par une hypo-sensibilité aux récompenses non-monétaires, qui augmente par contraste la saillance motivationnelle des récompenses monétaires.

CONCLUSION

L'étude du jeu pathologique à l'aide des approches neuroscientifiques est un domaine de recherche encore jeune et en pleine expansion. L'état actuel des recherches suggère un dysfonctionnement des circuits cérébraux de la récompense, ainsi qu'une altération des fonctions exécutives et de prise de décision. Les résultats obtenus restent cependant hétérogènes, et de nombreuses zones d'ombre persistent : quel est le rôle exact joué par la dopamine dans ces dysfonctionnements ? Les joueurs souffrent-ils d'une *hypersensibilité* ou d'une *hyposensibilité* aux récompenses ? Ces dysfonctionnements cérébraux précèdent-ils la maladie, ou sont-ils le résultat d'une exposition répétée aux jeux d'argent ? Pour répondre à ces questions, il sera important dans les prochaines années de diversifier les approches d'investigation. Le développement de modèles animaux du jeu pathologique est une voie particulièrement intéressante, facilitant l'utilisation de manipulations pharmacologiques et la réalisation d'études longitudinales [55]. Parallèlement, l'étude des différences interindividuelles est une étape cruciale. En effet, les neuroscientifiques ont jusqu'alors ignoré l'existence de catégories de joueurs très distinctes, aux motivations et traits de personnalité très différents [41]. Cette hétérogénéité de profils pourrait expliquer certaines incohérences rapportées dans la littérature, et réconcilier certaines théories divergentes. Finalement, l'utilisation des nouvelles technologies telles que les téléphones portables pourrait apporter des informations précieuses sur le comportement de jeu dans la « vraie vie ». Les mesures recueillies en laboratoire apportent des informations limitées, du fait d'un environnement très contrôlé et peu réaliste. À l'inverse, l'échantillonnage du comportement dans la vraie vie, à l'aide d'applications dédiées sur smartphones (« *experience sampling* ») ouvre des possibilités beaucoup plus vastes. La combinaison de cette approche avec les techniques de neuroimagerie, qui a déjà révélé des résultats très intéressants dans le domaine de l'addiction à la nicotine, semble une piste très prometteuse [68]. Ces développements devraient améliorer notre compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans le jeu pathologique, et contribuer à terme à l'amélioration des traitements et stratégies de prévention.

RÉFÉRENCES

- [1] American Psychiatric Associatio. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [2] Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, Stevens MC, Pearlson GD, Potenza MN. Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. *Biological psychiatry*. 2012;71:749-57.
- [3] Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*. 2002;40:1675-89.

- [4] Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7-15.
- [5] Blaszczynski A, Nower L. A pathways model of problem and pathological gambling. *Addiction* (Abingdon, England). 2002;97:487-99.
- [6] Boileau I, Payer D, Chugani B, Lobo DS, Houle S, Wilson AA, Warsh J, Kish SJ, Zack M. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [C]-(+)-PHNO. *Mol Psychiatry*. 2013.
- [7] Boileau I, Payer D, Chugani B, Lobo D, Behzadi A, Rusjan PM, Houle S, Wilson AA, Warsh J, Kish SJ. The D2/3 dopamine receptor in pathological gambling: a positron emission tomography study with [11C] (+) propyl hexahydro naphtho oxazin and [11C] raclopride. *Addiction* (Abingdon, England). 2013;108:953-63.
- [8] Brand M, Kalbe E, Labudda K, Fujiwara E, Kessler J, Markowitsch HJ. Decision-making impairments in patients with pathological gambling. *Psychiatry Res*. 2005;133:91-9.
- [9] Cavedini P, Riboldi G, Keller R, D'Annunzi A, Bellodi L. Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biological psychiatry*. 2002;51:334-41.
- [10] Chase HW, Clark L. Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. *J Neurosci*. 2010;30:6180-7.
- [11] Clark L. Decision-making during gambling: an integration of cognitive and psychobiological approaches. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 2010;365:319-30.
- [12] Clark L, Cools R, Robbins TW. The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain Cogn*. 2004;55:41-53.
- [13] Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, Gray N. Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron*. 2009;61:481-90.
- [14] Clark L, Stokes PR, Wu K, Michalczuk R, Benecke A, Watson BJ, Egerton A, Piccini P, Nutt DJ, Bowden-Jones H. Striatal dopamine D2/D3 receptor binding in pathological gambling is correlated with mood-related impulsivity. *Neuroimage*. 2012;63:40-6.
- [15] Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Progress in Brain Research*. 2000;126:325-41.
- [16] Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade R. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*. 1996; 6:223-34.
- [17] Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry*. 1997;2:44-56.
- [18] Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WB, MacMurray JP. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*. 1999; 88:358-68.
- [19] Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biological psychiatry*. 2005;58:787-95.
- [20] da Silva Lobo DS, Vallada HP, Knight J, Martins SS, Tavares H, Gentil V, Kennedy JL. Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. *J Gambl Stud*. 2007; 23:421-33.
- [21] Dagher A, Robbins TW. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron*. 2009;61:502-10.

- [22] David SP, Munafo MR, Johansen-Berg H, Smith SM, Rogers RD, Matthews PM, Walton RT. Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*. 2005; 58:488-94.
- [23] de Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W. Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:1027-38.
- [24] Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62:1377-81.
- [25] Eisen SA, Slutske WS, Lyons MJ, Lassman J, Xian H, Toomey R, Chantarujikapong S, Tsuang MT. The genetics of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6:195-204.
- [26] Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord*. 2007;22:1757-63.
- [27] Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *The American journal of psychiatry*. 2000;157:1789-98.
- [28] Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American journal of psychiatry*. 2002;159:1642-52.
- [29] Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W. Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2004; 28:123-41.
- [30] Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*. 2006;101:534-47.
- [31] Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, Oosterlaan J, Veltman DJ. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addiction biology*. 2010;15:491-503.
- [32] Hewig J, Kretschmer N, Trippe RH, Hecht H, Coles MG, Holroyd CB, Miltner WH. Hypersensitivity to reward in problem gamblers. *Biological psychiatry*. 2010;67:781-3.
- [33] Hommer DW, Bjork JM, Gilman JM. Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1216:50-61.
- [34] Joutsa J, Johansson J, Niemelä S, Ollikainen A, Hirvonen MM, Piepponen P, Arponen E, Alho H, Voon V, Rinne JO. Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *Neuroimage*. 2012;60:1992-1999.
- [35] Lakey CE, Goodie AS, Campbell WK. Frequent Card Playing and Pathological Gambling: The Utility of the Georgia Gambling Task and Iowa Gambling Task for Predicting Pathology. *J Gambl Stud*. 2006.
- [36] Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, Sahakian BJ, Clark L. Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent individuals. *Addiction (Abingdon, England)*. 2009;104:1006-15.
- [37] Leyton M, Vezina P. On cue: striatal ups and downs in addictions. *Biological psychiatry*. 2012; 72:e21.
- [38] Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction*. 2011;106:383-90.

- [39] Lucht M, Rosskopf D. Comment on “ Genetically determined differences in learning from errors ”. *Science*. 2008;321:200;author reply 200.
- [40] Miedl SF, Fehr T, Meyer G, Herrmann M. Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. *Psychiatry Res*. 2010; 181:165-73.
- [41] Milosevic A, Ledgerwood DM. The subtyping of pathological gambling: a comprehensive review. *Clinical psychology review*. 2010;30:988-98.
- [42] Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry*. 2000;15:79-89.
- [43] Perez de Castro I, Ibanez A, Torres P, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics*. 1997;7:345-48.
- [44] Petry NM. Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. *J Abnorm Psychol*. 2001;110:482-7.
- [45] Petry NM. Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend*. 2001;63:29-38.
- [46] Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:564-74.
- [47] Potenza MN. Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 2008; 63:3181-9.
- [48] Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC. An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1990-4.
- [49] Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, Rounsaville BJ, Gore JC, Wexler BE. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*. 2003;60:828-36.
- [50] Power Y, Goodyear B, Crockford D. Neural correlates of pathological gamblers preference for immediate rewards during the Iowa Gambling Task: an fMRI study. *Journal of Gambling Studies*. 2012;28:623-36.
- [51] Raylu N, Oei TP. Role of culture in gambling and problem gambling. *Clin Psychol Rev* 23:1087-114.
- [52] Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C (2005) Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature neuroscience*. 2004; 8:147-8.
- [53] Roca M, Torralva T, Lopez P, Cetkovich M, Clark L, Manes F. Executive functions in pathologic gamblers selected in an ecologic setting. *Cogn Behav Neurol*. 2008;21:1-4.
- [54] Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nature reviews*. 2000;1:199-207.
- [55] Sescousse G, den Ouden HE. Gambling rats and gambling addiction: reconciling the role of dopamine in irrationality. *The Journal of neuroscience*. 2013;33:3256-8.
- [56] Sescousse G, Barbalat G, Domenech P, Dreher JC. Imbalance in the sensitivity to different types of rewards in pathological gambling. *Brain*. 2013;136:2527-38.
- [57] Slutske WS, Eisen S, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57:666-73.

- [58] Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT. Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Hum Brain Mapp.* 2007;28:1276-86.
- [59] van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2010;34:87-107.
- [60] van Holst RJ, Veltman DJ, Buchel C, van den Brink W, Goudriaan AE. Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? *Biological psychiatry.* 2012; 71:741-8.
- [61] Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:777-810.
- [62] Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011;108:15037-42.
- [63] Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, Hallett M. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron.* 2010;65:135-42.
- [64] Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurovski M. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64:212-16.
- [65] Wardle H, Moody A, Spence S, Orford J, Volberg R, Jotangia D, Griffiths M, Hussey D, Dobbie F. British Gambling Prevalence Survey. National Centre for Social Research. 2010
- [66] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67:589-95.
- [67] Welte JW, Barnes GM, Tidwell M-CO, Hoffman JH, Wieczorek WF. Gambling and Problem Gambling in the United States: Changes Between 1999 and 2013. *Journal of Gambling Studies.* 2014:1-21.
- [68] Wilson SJ, Smyth JM, Maclean RR. Integrating Ecological Momentary Assessment and Functional Brain Imaging Methods: New Avenues for Studying and Treating Tobacco Dependence. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco.* 2013
- [69] Wrase J, Grusser SM, Klein S, Diener C, Hermann D, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. Development of alcohol-associated cues and cue-induced brain activation in alcoholics. *Eur Psychiatry.* 2002;17:287-91.
- [70] Zack M, Poulos CX. Amphetamine primes motivation to gamble and gambling-related semantic networks in problem gamblers. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:195-207.
- [71] Zack M, Poulos CX. A D2 antagonist enhances the rewarding and priming effects of a gambling episode in pathological gamblers. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:1678-86.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

L'addiction chez l'animal a été évoquée. Le comportement d'accumulation des boulettes, alors que le rat n'a pas faim a été signalé sous le nom de hoarding, équivalent du

collectionneur et l'avaricieux. Les jeux d'argent sont une addiction au sens étymologique puisque le mot addiction en latin signifie « esclave pour dette ». Ma question concerne le lobe limbique, qui mémorise les émotions. La neuroimagerie fonctionnelle l'aurait-elle oublié ?

Non, le lobe limbique n'a pas été oublié par la neuroimagerie, même s'il a peut-être reçu un intérêt moins important que le circuit de la récompense. L'un des principaux modèles neurobiologiques de l'addiction —le modèle I-RISA proposé par Nora Volkow- postule ainsi un rôle central de l'hippocampe et de l'amygdale dans les processus de mémorisation : en présence d'indices environnementaux associés à l'addiction, ces régions seraient sur-activées, ce qui aurait pour effet d'augmenter la salience / valeur émotionnelle de ces indices, et conduirait *in fine* à un comportement d'approche renforcé. Ce mécanisme a été observé dans diverses études de neuroimagerie et diverses addictions, validant ainsi ce modèle.

